

⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-150290

⑭ Int. Cl. 4

C 07 F 9/38
A 61 K 31/66
31/675

識別記号

A D F
A B E
A B J
A B X

庁内整理番号

E-6917-4H

⑮ 公開 昭和63年(1988)6月22日

※審査請求 未請求 発明の数 4 (全17頁)

⑯ 発明の名称 置換アミノメタンジホスホン酸及びその製造方法並びにこの化合物を含有する医薬

⑰ 特 願 昭62-292196

⑱ 出 願 昭62(1987)11月20日

優先権主張 ⑲ 1986年11月21日 ⑳ スイス (C H) ㉑ 04665/86-9

㉒ 発 明 者 レ オ ビ ド ラ ー スイス国, 4142 ミュンヘンシュタイン, メルヒオル・ベリシュトラッセ 11

㉓ 発 明 者 クヌート アー. イエ ツギ スイス国, 4054 バーゼル, ゲネラル ギサン・シュトラッセ 44

㉔ 出 願 人 テバーガイギー アク スイス国, 4002 バーゼル, クリベツクシュトラッセ 141
チエンゲゼルシャフト

㉕ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

最終頁に続く

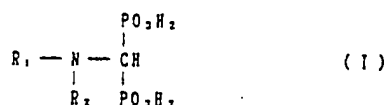
明 細 書

1. 発明の名称

置換アミノメタンジホスホン酸及びその製造方法並びにこの化合物を含有する医薬

2. 特許請求の範囲

1. 次の式 (I):



(式中、R₁ は場合によってはベンゾー又はシクロヘキセノ-融合した5-員ヘテロアリアル基 (この基はヘテロ原子として2~4個のN-原子、又は1個もしくは2個のN-原子と1個のO-原子もしくはS-原子を含有し、そして置換されていないか、あるいは低級アルキルにより、フェニル (これは置換されていないか、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンにより置換されている) により、低級アルコキシにより、ヒドロキシにより、ジ-低級アルキルアミノにより、低級アルキルチオにより及び/又はハロ

ゲンによりC-置換されており;そして/又は低級アルキルにより、フェニル-低級アルキル (これは置換されていないか、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンにより置換されている) であり;そしてR₂ は水素又は低級アルキルであり;但しR₁ がピラゾール-3-イル又はイソキサゾール-3-イル基 (場合によってはアルキル及び/又はハロゲンにより置換されている) である場合にはR₂ は水素以外である) で置換されるヘテロアリアルアミノメタンジホスホン酸、及びその塩。

2. R₁ がイミダゾリル、ベンズイミダゾリル、2H-1,2,3-もしくは4H-1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル又はチアジアゾリル基 (C-非置換であるか、又は低級アルキルにより、低級アルコキシにより、フェニル (置換されていないか、又は低級アルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンによりモノ-又はジ-置換されている) に

より、ヒドロキシにより、ジ-低級アルキルアミノにより、低級アルキルチオにより及び／又はハロゲンによりC-モノ-又はC-ジ-置換されており；そして場合によっては存在する置換可能なN-原子において置換されていないか、あるいは好ましくは低級アルキルにより、又はフェニル-低級アルキル（置換されていないか、又は低級アルキル、低級アルコキシ及び／又はハロゲンにより置換されている）によりN-モノ-置換されている）であり；そしてR₂が水素又は低級アルキルである特許請求の範囲第1項に記載の式(1)の化合物、及びその塩。

3. R₁がチアゾリル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、チアジアゾリル基、オキサゾリル基又はベンゾキサゾール-2-イル基（これらのそれぞれは置換されていないか、あるいはC₁-C₄-アルキルにより、又はフェニル基（これは置換されていないか、あるいはC₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ及び／又はハロゲンによりモノ-又はジ-置換されている）によりC-置換されている）であり；

(3)

のそれぞれは置換されていないか、あるいはC₁-C₄-アルキルにより、C₁-C₄-アルコキシにより、フェニルにより、ヒドロキシにより、ジ-C₁-C₄-アルキルアミノにより、C₁-C₄-アルキルチオにより、又は原子番号35以下（35を含む）のハロゲンによりC-置換されている）であり、そしてR₂が水素である特許請求の範囲第1項に記載の式(1)の化合物、及びその塩。

5. R₁がチアゾール-2-イル基（これは置換されていないか、あるいはC₁-C₄-アルキルにより又はフェニルによりモノ-又はジ-置換されている）であるか、あるいはイミダゾール-2-イル又はベンズイミダゾール-2-イル基（これらは置換されていないか、あるいは1-位においてそれぞれC₁-C₄-アルキルにより又はフェニル-C₁-C₄-アルキルによりモノ-置換されている）であるか、あるいは非置換のベンゾキサゾール-2-イル又はベンゾチアゾール-2-イル基であり、そしてR₂が水素である特

換されている）であり；あるいはイミダゾール-2-イル基又はベンズイミダゾール-2-イル基（これらのそれぞれは置換されていないか、あるいはC₁-C₄-アルキルにより又はフェニル基（これは置換されていないか、あるいはC₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシにより及び／又はハロゲンによりモノ-又はジ-置換されている）によりC-置換されており；そして／又はこれらのそれぞれがC₁-C₄-アルキルにより、又はフェニル-C₁-C₄-アルキル基（これは置換されていないか、あるいはC₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ及び／又はハロゲンによりモノ-又はジ-置換されている）によりN-置換されている）であり；そしてR₂が水素である特許請求の範囲第1項に記載の式(1)の化合物、及びその塩。

4. R₁がチアゾリル基、1-C₁-C₄-アルキルイミダゾール-2-イルもしくは-4-イル基又はフェニル-C₁-C₄-アルキルイミダゾール-2-イルもしくは-4-イル基（これら

(4)

許請求の範囲第1項に記載の化合物、及びその塩。

6. 1-(チアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸である特許請求の範囲第1項に記載の化合物、及びその塩。

7. 1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、

1-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、

1-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、

1-(ベンゾキサゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、

1-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、

1-(5-メチルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、

1-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1, 1-ジホスホン酸又はその塩、

1-(4-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1, 1-ジホスホン酸又はその塩、

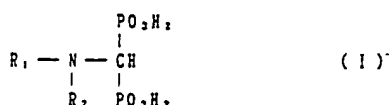
1-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルアミノ)メタン-1, 1-ジホスホン酸又はその塩、

1-(1-メチルイミダゾール-2-イルアミノ)メタン-1, 1-ジホスホン酸又はその塩、
あるいは

1-(オキサゾール-2-イルアミノ)メタン-1, 1-ジホスホン酸又はその塩、

である特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

8. 次の式(1):



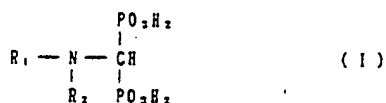
(式中、R₁ は場合によってはベンゾ-又はシクロヘキセノ-融合した5-員ヘテロアリール基
(この基はヘテロ原子として2~4個のN-原子、

(7)

3-イルアミノ)メタン-1, 1-ジホスホン酸、
1-(4-メチルピラゾール-3-イルアミノ)メタン-1, 1-ジホスホン酸又は1-(5-メチルピラゾール-3-イルアミノ)メタン-1, 1-ジホスホン酸、又はこれらの医薬として許容される塩を常用の医薬助剤と共に含んで成る医薬。

9. 特許請求の範囲第1項~第8項のいずれか1項に記載の医薬組成物を常用の医薬助剤と共に含んで成る医薬。

10. 次の式(1):



(式中、R₁ は場合によってはベンゾ-又はシクロヘキセノ-融合した5-員ヘテロアリール基
(この基はヘテロ原子として2~4個のN-原子、又は1個もしくは2個のN-原子と1個のO-原子もしくはS-原子を含有し、そして置換されていないか、あるいは低級アルキルにより、フェニル(これは置換されていないか、あるいは低級アル

(9)

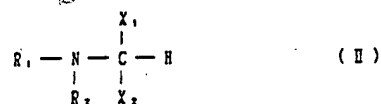
又は1個もしくは2個のN-原子と1個のO-原子もしくはS-原子を含有し、そして置換されていないか、あるいは低級アルキルにより、フェニル(これは置換されていないか、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンにより置換されている)により、低級アルコキシにより、ヒドロキシにより、ジ-低級アルキルアミノにより、低級アルキルチオにより及び/又はハロゲンによりC-置換されており；そして/又は低級アルキルにより、フェニル-低級アルキル(これは置換されていないか、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンによりN-置換されている)であり；そしてR₂ は水素又は低級アルキルである)

で表わされる化合物、特に1-(イソキサゾール-3-イルアミノ)メタン-1, 1-ジホスホン酸、1-(4-メチルイソキサゾール-3-イルアミノ)メタン-1, 1-ジホスホン酸、1-(5-メチルイソキサゾール-3-イルアミノ)メタン-1, 2-ジホスホン酸、1-(ピラゾール-

(8)

ルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンにより置換されている)により、低級アルコキシにより、ヒドロキシにより、ジ-低級アルキルアミノにより、低級アルキルチオにより及び/又はハロゲンによりC-置換されており；そして/又は低級アルキルにより、フェニル-低級アルキル(これは置換されていないか、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンによりN-置換されている)であり；そしてR₂ は水素又は低級アルキルであり；但しR₁ がピラゾール-3-イル又はイソキサゾール-3-イル基(場合によってはアルキル及び/又はハロゲンにより置換されている)である場合にはR₂ は水素以外である)で表わされるヘテロアリールアミノメタンジホスホン酸、及びその塩の製造方法であって、

a) 次の式(II):



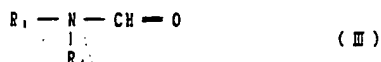
(式中、基R₁ の置換可能なN-原子は場合に

(10)

よって中間的に保護されており、 X_1 は官能的に変形されたホスホノ基 X であり、そして X_2 はホスホノ基、又は同様に、官能的に変形されたホスホノ基 X である)

で表わされる化合物において、基 X を遊離ホスホノ基に転換し、あるいは

b) 次の式(III):



(式中、基 R_1 の置換可能なN-原子は場合によっては中間的に保護されている)

で表わされる化合物を、まず三酸化リンと反応せしめ、そして次に水と反応せしめ、そして

所望により、各場合について、得られた化合物を式(1)を他の化合物に転換し、そして/又は得られた遊離化合物を塩に、又は得られた塩を遊離化合物又は他の塩に転換することの特徴とする方法。

以下余白

(11)

低級アルコキシ及び/又はハロゲンによりN-置換されている)であり、そして R_2 は水素又は低級アルキルであり、但し R_1 がピラゾール-3-イル又はイソキサゾール-3-イル基(場合によってはアルキル及び/又はハロゲンにより置換されている)である場合には R_2 は水素以外である)で表わされるヘテロアリアルアミノメタンジホスホン酸、及びその塩、該化合物の製造方法、該化合物を含有する医薬、及び該化合物の医薬活性成分としての使用に関する。

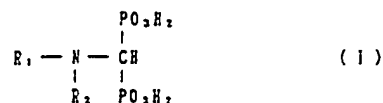
(具体的な説明)

場合によってはベンゾ-又はシクロヘキセノ-融合している5-員ヘテロアリアル基であってヘテロ原子として2~4個のN-原子、又は1個もしくは2個のN-原子と1個のO-原子もしくはS-原子を含有するものは、例えばイミダゾリル、例えばイミダゾール-2-イルもしくは-4-イル、チアゾリル、例えばチアゾール-2-イル、又はさらにチアゾール-5-イルもしくは-4-

3. 発明の詳細な説明

(発明の概要)

この発明は次の一般式(1):



(式中、 R_1 は場合によってはベンゾ-又はシクロヘキセノ-融合した5-員ヘテロアリアル基(この基はヘテロ原子として2~4個のN-原子、又は1個もしくは2個のN-原子と1個のO-原子もしくはS-原子を含有し、そして置換されていないか、あるいは低級アルキルにより、フェニル(これは置換されていないか、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンにより置換されている)により、低級アルコキシにより、ヒドロキシにより、ジ-低級アルキルアミノにより、低級アルキルチオにより及び/又はハロゲンによりC-置換されており、そして/又は低級アルキルにより、フェニル-低級アルキル(これは置換されていないか、あるいは低級アルキル、

(12)

低級アルコキシ及び/又はハロゲンによりN-置換されている)であり、そして R_2 は水素又は低級アルキルであり、但し R_1 がピラゾール-3-イル又はイソキサゾール-3-イル基(場合によってはアルキル及び/又はハロゲンにより置換されている)である場合には R_2 は水素以外である)で表わされるヘテロアリアルアミノメタンジホスホン酸、及びその塩、該化合物の製造方法、該化合物を含有する医薬、及び該化合物の医薬活性成分としての使用に関する。

低級アルコキシ及び/又はハロゲンによりN-置換されている)であり、そして R_2 は水素又は低級アルキルであり、但し R_1 がピラゾール-3-イル又はイソキサゾール-3-イル基(場合によってはアルキル及び/又はハロゲンにより置換されている)である場合には R_2 は水素以外である)で表わされるヘテロアリアルアミノメタンジホスホン酸、及びその塩、該化合物の製造方法、該化合物を含有する医薬、及び該化合物の医薬活性成分としての使用に関する。

(具体的な説明)

場合によってはベンゾ-又はシクロヘキセノ-融合している5-員ヘテロアリアル基であってヘテロ原子として2~4個のN-原子、又は1個もしくは2個のN-原子と1個のO-原子もしくはS-原子を含有するものは、例えばイミダゾリル、例えばイミダゾール-2-イルもしくは-4-イル、チアゾリル、例えばチアゾール-2-イル、又はさらにチアゾール-5-イルもしくは-4-

イル、オキサゾリル、例えばオキサゾール-2-イル、又はさらにオキサゾール-4-イル、トリアゾール、例えば4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルもしくは2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル、テトラゾリル、例えばテトラゾール-5-イル、チアジアゾリル、例えば1,2,5-チアジアゾール-3-イル、オキサジアゾリル、例えば1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、ベンズイミダゾリル、例えばベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾキサゾリル、例えばベンゾキサゾール-2-イル、又はベンズチアゾリル、例えばベンズチアゾール-2-イルである。上記の基は最初に記載した置換基の内、1個又は複数個の同一の又は異なる置換基、特に1個又は2個の同一の又は異なる置換基を含有することができる。置換可能なN-原子を有する基 R_1 は好ましくは示されるようにN-置換されている。基 R_1 は例えば1-C, -C, -アルキルイミダゾール-2-イル基、例えば1-メチルイミダゾール-2-イル、1-フェニル-C, -C, -アル

キルイミダゾール-2-イル基、例えば1-ベンジ
ルイミダゾール-2-イル、オキサゾール-2-
イル、チアゾール-2-イル、4-及び5-C,
-C₁-アルキルチアゾール-2-イル基、例え
ば4-又は5-メチルチアゾール-2-イル、5-
フェニルチアゾール-2-イル、1,2,4-
チアジアゾール-5-イル、3-フェニル-1,
2,4-チアジアゾール-5-イル、1,3,4-
チアジアゾール-2-イル、5-メチル-1,
3,4-チアジアゾール-2-イル、ベンゾキサ
ゾール-2-イル、及びベンゾチアゾール-2-
イルである。

以下の記載において、低級アルキル基又は化合
物は、例えば7個以下、特に4個以下の炭素原子
を含有する基又は化合物を意味する。

低級アルキル基は、例えばC₁-C₄-アルキ
ル、例えばメチル、エチル、プロピル又はブチル、
あるいはさらにイソ-、sec-又はtert-ブチル
であり、しかしさらにC₅-C₇-アルキル、例
えばペンチル、ヘキシル、又はヘプチル基でもよ

い。

フェニル-低級アルキルは、例えばフェニル-
C₁-C₄-アルキル、特に1-フェニル-C₁-
C₄-アルキル、例えばベンジルである。

低級アルコキシは例えばC₁-C₄-アルコキ
シ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イ
ソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-
ブトキシ又はtert-ブトキシである。

ジ-低級アルキルアミノは、例えばジ-C₁-
C₄-アルキルアミノ、例えばジメチルアミノ、
ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、
ジプロピルアミノ、N-メチル-N-プロピルア
ミノ又はジブチルアミノである。

低級アルキルチオは、例えばC₁-C₄-アル
キルチオ、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロ
ピルチオ又はブチルチオ、あるいはさらにイソ-、
sec-又はtert-ブチルチオである。

ハロゲンは例えば原子番号35以下(35を含
む)のハロゲン、例えば弗素、塩素又は臭素であ
る。

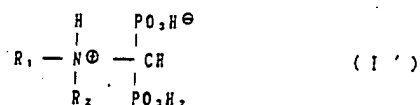
(15)

(16)

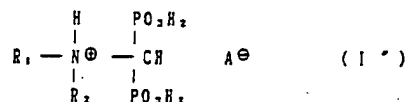
式(1)の化合物の塩は特に、医薬として許容
される塩基との塩、例えば族Ia, Ib, IIa及び
IIbの金属に由来する非毒性金属塩、例えばアル
カリ金属塩、特にナトリウム塩又はカリウム塩、
アルカリ土類金属塩、特にカルシウム塩又はマグ
ネシウム塩、銅塩、アルミニウム塩又は亜鉛塩、
あるいはアンモニウム又は有機アミン又は第四級ア
ンモニウム塩基、例えば場合によってはC-ヒド
ロキシ化されている脂肪族アミン、特にモノ-、
ジ-もしくはトリ-低級アルキルアミン、例えば
メチル-、エチル-、ジメチル-もしくはジエチ
ル-アミン、モノ-、ジ-もしくはトリ-(ヒド
ロキシ低級アルキル)-アミン、例えばエタノ
ール-、ジエタノール-もしくはトリエタノール-
アミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノ-メ
タン又は2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、
又はN-(ポリヒドロキシ-低級アルキル)-N-
-低級アルキルアミン、例えば2-(ジメチルア
ミノ)-エタノール、又はD-グルカミン、又は
水酸化第四脂肪族アンモニウム、例えば水酸化テ

トラメチルアンモニウムとの塩である。

これに関して、式(1)の化合物は、例えば次
の式(1'):



で表わされる内部塩の形態で存在し得ることに注
目すべきである。従って上記の化合物はまた、強
プロトン酸、例えば塩酸、硫酸、スルホン酸、例
えばメタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン
酸、あるいはスルファミン酸、例えばN-シクロ
ヘキシルスルファミン酸で処理することにより、
次の式(1''):



(式中、A[⊖]はプロトン酸の陰イオンを表わす)
で表わされる対応する酸付加塩に転換することが
できる。

式(1)の化合物及びその塩は価値ある薬理学

(17)

(18)

的性質を有する。特に、これらは温血動物のカルシウム代謝に対して顕著な制御作用を有する。特に、ラットにおいて、骨吸収の顕著な阻害を示し、このことは、Acta Endocrinol. 78, 613-24(1975)の試験方法において約0.01~約1.0 mg/kgの投与量で皮下投与した後の血清カルシウムレベルのPTH-誘導増加に言及することにより、及びIPTX(甲状腺上皮小体切除術がなされた)ラットのモデルにおいて約0.001~1.0 mg s.c. 投与後にビタミンD₃により誘導される実験過カルシウム血症に言及することにより証明される。ウォルカー(Walker)-256-腫瘍により誘導される腫瘍過カルシウム血症が同様に、約1.0~約100 mg/kgの経口投与後に阻害される。さらに、Newbould, Brit. J. Pharmacology 21, 127(1963)に従う、及びKaibara等、J. Exp. Med. 159, 1388-96(1984)に従う試験方法におけるラットのアジュバント関節炎において、これらは約0.01~1.0 mg/kg s.c. の投与量において慢性関節炎過程の進行を顕著に阻害する。従ってこれらの化合物は、カ

(19)

ルにより、低級アルコキシにより、フェニル(置換されていないか、又は低級アルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンによりモノ-又はジ-置換されている)により、ヒドロキシにより、ジ-低級アルキルアミノにより、低級アルキルチオにより及び/又はハロゲンによりC-モノ-又はC-ジ-置換されており;そして場合によっては存在する置換可能なN-原子において置換されていないか、あるいは好ましくは低級アルキルにより、又はフェニル-低級アルキル(置換されていないか、又は低級アルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンにより置換されている)によりN-モノ-置換されている)であり;そしてR₁が水素又は低級アルキルである式(1)の化合物、及びその塩、特に医薬として許容される塩に関する。

この発明は特に、例えば、R₁がイミダゾリル、ベンズイミダゾリル、2H-1, 2, 3-もしくは4H-1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、オキサジ

ルシウム代謝不全に帰することができ疾患、例えば関節の炎症過程、及び関節軟骨における変性過程、骨多孔症、歯根膜炎、上皮小体機能亢進症、及び血管中又は人工移植片上へのカルシウム沈着の治療のための医薬の活性成分として非常に適当である。わずかに可溶性のカルシウム塩の異状な沈着が観察される疾患、例えば関節炎の形のそれら、例えばベクテレン病、神経炎、繊維性異形成、骨関節炎及び動脈硬化症において、並びに硬組織の異常な変性が起る疾患、例えば遺伝的低下リン酸症、関節軟骨の変性過程、種々の原因の骨多孔過程、ペーゼット病及び繊維性骨異栄養、そしてさらに腫瘍性骨軟化過程において、好都合な効果が得られる。1-ベンズチアゾール-2-イル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、チアジアゾリル、例えば1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル又は1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、オキサゾリル、例えばオキサゾール-2-イル基又はベンゾキサゾール-2-イル基(これらのそれぞれは置換されていないか、あるいはC₁-C₄-アルキル基例えばメ

(20)

アゾリル、チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル又はチアジアゾリル基(これらは、置換されていないか、あるいは低級アルキルにより、低級アルコキシにより、フェニル(これは置換されていないか、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンによりモノ-又はジ-置換されている)により、ヒドロキシにより、ジ-低級アルキルアミノにより、低級アルキルチオにより及び/又はハロゲンによりモノ-又はジ-置換されている)であり、そしてR₂が水素又は低級アルキルである式(1)の化合物、並びにその塩、特にその内部塩及び塩基との医薬として許容される塩に関する。

この発明は特に、R₂がチアゾリル、例えばチアゾール-2-イル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、チアジアゾリル、例えば1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル又は1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、オキサゾリル、例えばオキサゾール-2-イル基又はベンゾキサゾール-2-イル基(これらのそれぞれは置換されていないか、あるいはC₁-C₄-アルキル基例えばメ

テルにより、又はフェニル基（これは置換されていないか、あるいはC₁-C₂-アルキル例えばメチル、C₁-C₂-アルコキシ、例えばメトキシ、及び／又はハロゲン例えば塩素によりモノー又はジー置換されている）によりC-置換されている）であり；あるいはイミダゾリル、例えばイミダゾール-2-イル又はイミダゾール-4-イル基、又はベンズイミダゾール-2-イル基（これらのそれぞれは、置換されていないか、あるいはC₁-C₂-アルキル例えばメチルにより、又はフェニル基（これは置換されていないか、あるいはC₁-C₂-アルキル、例えばメチル、C₁-C₂-アルコキシ、例えばメトキシ及び／又はハロゲン、例えば塩素によりモノー又はジー置換されている）によりC-置換されており；そして／又は、C₁-C₂-アルキル例えばメチルにより、又はフェニル-C₁-C₂-アルキル基、例えばベンジル基（これは置換されていないか、あるいはC₁-C₂-アルキル、例えばメチル、C₁-C₂-アルコキシ、例えばメトキシ、及び／又は

(23)

ル-例えば1-メチル-イミダゾール-2-イルもしくは-4-イル基、又はフェニル-C₁-C₂-アルキル-例えばベンジル-イミダゾール-2-イルもしくは-4-イル基（これらのそれぞれは置換されていないか、あるいはC₁-C₂-アルキル、例えばメチルにより、C₁-C₂-アルコキシ、例えばメトキシにより、フェニルにより、ヒドロキシにより、ジ-C₁-C₂-アルキルアミノ、例えばジメチルアミノ又はジエチルアミノにより、C₁-C₂-アルキルチオ、例えばメチルチオにより、又は原子番号35以下（35を含む）のハロゲン、例えば塩素によりC-置換されている）であり、そしてR₂が水素である式(1)の化合物、並びにその塩、特にその内部塩及び塩基との医薬として許容される塩に関する。

この発明は特に、R₁がチアゾール-2-イル基（これは置換されていないか、あるいは、特に4-及び／又は5-位において、C₁-C₂-アルキル、例えばメチルにより、又はフェニルによりモノー又はジー置換されている）であるか、あ

ハロゲン、例えば塩素によりモノー又はジー置換されている）によりN-置換されている）であり；そして、は水素である式(1)の化合物、並びにその塩、特にその内部塩、及び塩素との医薬として許容される塩に関する。

この発明は特に、R₁がチアゾリル、例えばチアゾール-2-イル又はチアゾール-4-イル基（これらは置換されていないか、又はC₁-C₂-アルキル、例えばメチルにより、C₁-C₂-アルコキシ、例えばメトキシにより、フェニルにより、ヒドロキシにより、ジ-C₁-C₂-アルキルアミノ、例えばジメチルアミノ又はジエチルアミノにより、C₁-C₂-アルキルチオ、例えばメチルチオにより、又は原子番号35以下

（35を含む）のハロゲン、例えば塩素により置換されている）であり、そしてR₂が水素である式(1)の化合物、並びにその塩、特にその内部塩及びその医薬として許容される塩に関する。

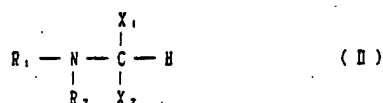
この発明は特に、R₁がチアゾリル、例えばチアゾール-2-イル基、1-C₁-C₂-アルキ

(24)

ル又はイミダゾール-2-イル又はベンズイミダゾール-2-イル基（これは置換されていないか、あるいは1-位においてそれぞれC₁-C₂-アルキル例えばメチルにより、又はフェニル-C₁-C₂-アルキル、例えばベンジルによりモノー置換されている）であるか、あるいは非置換ベンゾキサゾール-2-イル又はベンゾチアゾール-2-イル基であり、そしてR₂が水素である式(1)の化合物、並びにその塩、特にその内部塩及び塩基との医薬として許容される塩に関する。

この発明はさらに、式(1)の化合物及びその塩の製造方法に関し、この方法はそれ自体既知の方法に基礎を置いている。この方法は次のことを特徴とする。

a) 次の式(II)：



（式中、基R₁の置換可能なN-原子は場合によっては中間的に保護されており、X₁は官能的

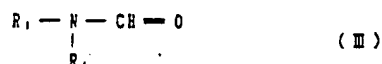
(25)

(26)

に変形されたホスホノ基Xであり、そしてXは、ホスホノ基、又は同様に、官能的に変形されたホスホノ基Xである)

で表わされる化合物において、基Xを遊離ホスホノ基に転換し、あるいは

b) 次の式(III):



(式中、基R₁の置換可能なN-原子は場合によっては中間的に保護されている)

で表わされる化合物を、まず三酸化リンと反応せしめ、そして次に水と反応せしめ、そして

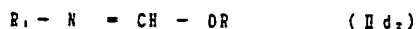
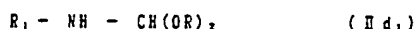
所望により、各場合について、得られた化合物を式(I)を他の化合物に転換し、そして/又は得られた遊離化合物を塩に、又は得られた塩を遊離化合物又は他の塩に転換する。

変法a)に従って遊離ホスホノ基に転換されるべき官能的に変形されたホスホノ基Xは、例えば、エステル形態、例えば次の式(IIa):

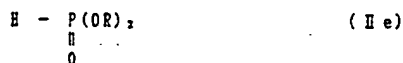


(27)

エノキシ(これは場合によっては低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル及び/又はヒドロキシにより置換されている)で表わされるオルト塩酸トリエステルと縮合せしめ、まずおそらく次の式(II d₁)又は(II d₂):



で表わされる対応する化合物を生成せしめ、そして次にこの縮合生成物を少なくとも2倍モルの亜リン酸ジエステル、例えば次の式(II e):



で表わされるジエステルと反応せしめ、そして所望により、得られた化合物(II; R₂ = H)を低級アルキル化して対応する化合物(II; R₂ = 低級アルキル)を生成せしめることにより製造することができる。

中間体(II)(ここで、基R₁は低級アルキルにより、又はフェニル-低級アルキル(これは置換されていないか、あるいは低級アルキル、低級

(式中ORは例えば低級アルコキシ、又はフェノキシ基(場合によっては低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル及び/又はヒドロキシにより置換されている)である)で表わされるジエステルの形で存在する。

官能的に変性されたホスホノ基の遊離ホスホノ基への転換は、常法に従って加水分解により、例えば硫酸、例えば塩酸もしくは臭化水素酸、又は硫酸の存在下で、あるいはトリ-低級アルキル-ハロシリコン、例えばトリメチルクロロシラン、又は特にトリメチルヨードシランもしくはトリメチルブロモシランとの反応により、好ましくは冷却しながら、例えば約0℃〜約25℃の範囲の温度において行う。

式(II)の出発物質は、例えば次の式(II b; R₂ = H):



で表わされる化合物を、次の(II c):



(式中、ORは例えば低級アルコキシ、又はフ

(28)

アルコキシ及び/又はハロゲンにより置換されている)によりN-置換されている)において、このN-置換基は、例えば、ハロ硫酸エステル、例えばブromo硫酸又はクロロ硫酸低級アルキルエステルで処理して低級アルキル基を除去し、次に得られたカルバメートを加水分解し、そして例えば水素化分解により、例えば水素化触媒、例えば炭素上パラジウム及び/又は酸化白金の存在下で水素で処理することにより、あるいは金属で還元することにより、例えばアンモニア中アルカリ金属で処理することにより、 α -フェニル-低級アルキル基を除去することにより、除去することができる。

しかしながら、それ自体既知の方法により、中間体を単離することなくオルト塩酸トリエステル(II c)の存在下で亜リン酸ジエステル(II e)と出発物質(II b)とを反応せしめることもできる。すなわち、特に好ましい態様に従えば、対応する化合物(II b)を沸点において少なくとも等モル量のオルト塩酸トリエステル(II c)の存在下で、少な

くとも2倍モル量の亜リン酸ジエステル(Ⅱe)と、中間体例えば式(Ⅱd₁)又は(Ⅱd₂)の化合物を単離することなく反応せしめ、次に一次生成物(Ⅱ)を沸点において水性塩酸で処理することにより加水分解する。

変法b)に従う三酸化リンと化合物(Ⅲ)との反応は、好ましくは次の様にして行う。例えば三塩化リンと亜リン酸とを上昇した温度、例えば約50℃～65℃の温度において反応せしめることにより三酸化リンをその場で生成せしめ、反応体(Ⅲ)を添加し、さらに加熱し、そして一次生成物、すなわち次の式(Ⅲ)：



で受わされるアルデヒドと三酸化リンとの1:1アダクト(まだ構造は明らかでない)を加水分解により、例えば水で処理することにより仕上げる。

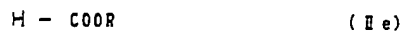
変法b)のこの好ましい態様の変法においては、オルトリン酸を約50℃～70℃の温度において、約1.1～約2倍、好ましくは約1.5倍過剰の三塩

化リンと反応せしめ、反応体(Ⅲ)を加え、全体を長時間にわたり約50℃～70℃にて加熱し、80%リン酸で稀釈し、そして加水分解により処理する。

出発物質(Ⅲ)は常法に従って、例えば次の式(Ⅱb; R=H)：



で受わされるアミンを蟻酸又はその官能性カルボキシ誘導体、例えば次の式(Ⅱe)：



(式中、ORは例えばフェノキシ基(これは場合によっては低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル及び/又はヒドロキシにより置換されている)である)

で受わされる蟻酸エステル、又はホルムアミドと反応せしめることにより製造することができる。

基R₁の置換可能なN-置換の中間的保護のため、通常のN-保護基並びにその導入法及び除去法が適当である。例えば、2,2,2-トリハロエトキシカルボニル基、例えば2,2,2-トリ

(31)

ヨード、2,2,2-トリブromoもしくは2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基(例えば酢酸中亜鉛で処理することにより除去することができる)、α-フェニル-低級アルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル基(例えば、触媒的水素化により除去することができる)、及びアルカンスルホニル基、例えばメタンスルホニル基(例えば、ビス(2-メトキシエトキシ)-ナトリウムアルミニウムヒドريدにより処理することによって除去することができる)が適当であり、しかしながらさらにα-フェニルアルキル又はアルアルキル基(これらの除去については後で記載する)が適当である。

この発明の方法に従って、又はそれ自体既知の他の方法により得られる式(Ⅰ)の化合物は、それ自体既知の方法により式(Ⅰ)の他の化合物に転換することができる。

例えば、低級アルキル基R₂を、R₂が水素である(Ⅰ)の化合物に、低級アルカノールの反応性エステル、例えば塩酸エステル又は有機スルホ

(32)

ン酸エステルとの反応により導入することができる。しかしながらさらに、脂肪族基、例えばメチルを、脂肪族アルデヒド、例えばホルムアルデヒド及び蟻酸との反応により導入することができる。

さらに、基R₁が低級アルキル基により、又はフェニル-低級アルキル(これは置換されていないか、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ及び/又はハロゲンにより置換されている)により置換されている式(Ⅰ)の化合物において、例えばハロ蟻酸エステル、例えばブromo蟻酸低級アルキルエステル又はクロロ蟻酸低級アルキルエステルで処理して低級アルキルを除去し、そして次に生じたカルバメートを加水分解し、そしてα-フェニル-低級アルキル基を例えば水素化分解により、例えば水素化触媒、例えば炭素上パラジウム及び/又は酸化白金の存在下水素で処理することにより、又は金属での還元により、例えばアンモニアの存在下アルカリ金属で処理して除去することにより、N-置換基を除去することができる。

式(Ⅰ)の得られる遊離化合物(式(Ⅰ'))の

(33)

(34)

内部塩を含む)は、前に記載した塩基のいずれかで部分的に又は完全に中和することにより、塩基との塩に転換することができる。式(1')の酸付加塩は、同様にして、対応する式(1)の遊離化合物に、又は式(1')の内部塩に転換することができる。

逆に、得られた式(1)の遊離化合物は、前に記載したプロトン酸のいずれかで処理することにより式(1)の酸付加塩に転換することができる。

得られた塩は、それ自体既知の方法により、例えば酸試薬、例えば硫酸で処理することにより、又は場合によっては塩基、例えばアルカリ液で処理することにより遊離化合物に転換することができる。

化合物(その塩を包含する)はまた、その水和物の形で得ることができ、又は結晶化のために使用された溶剤を含有することができる。

この発明の新規化合物の遊離形態と塩形態との間の密接な関連性のため、この明細書において離化合物又はその塩は、適当であり又は好都合な場

合には、それぞれ対応する塩又は遊離化合物をも意味すると理解すべきである。

この発明はまた、方法の任意の段階で得られる中間体を出発物質として使用して残りの段階を実施し、又は出発物質を塩及び/又はラセミ体又は対置体の形で使用しあるいは特に反応条件下で生成せしめる態様をも含む。

この発明の方法において使用される出発物質は、好ましくは、前に特に価値があるとして記載した化合物をもたらしものである。この発明はまた、新規な出発物質及びその製造方法にも関する。

この発明はまた、R₁がピラゾール-3-イル又はイソキサゾール-3-イル(この基は置換されていないか、あるいは低級アルキル及び/又はハロゲンにより置換されている)であり、そしてR₂が水素である式(1)の既知の化合物、特に1-(イソキサゾール-3-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸、1-(4-メチルイソキサゾール-3-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸、1-(5-メチルイソキサゾール

(35)

-3-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸、1-(ピラゾール-3-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸、1-(4-メチルピラゾール-3-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又は1-(5-メチルピラゾール-3-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸、あるいはこれらの医薬として許容される塩を活性成分として含有する医薬組成物、該活性成分の医薬としての使用、及びカルシウム代謝不全に伴う病気の治療方法に関する。

式(1)の化合物又はその医薬として許容される塩を含有するこの発明の医薬は、経腸投与、例えば経口投与又は直腸投与、及び非経口投与のためのものであり、そして薬理学的に活性化化合物をそれ自体として、又は医薬として許容されるキャリアーと共に含んで成る。活性成分の投与量は温血動物の種、その年齢、及び個体の状態、そしてさらに投与方法に依存する。通常の場合、約75kgの体重の温血動物のためのおよその日用量は経口投与の場合約20~1000mg、好ましくは約30

(37)

(36)

~300 mgであり、そして静脈内投与の場合約1~25mg、好ましくは約1~10mgであり、投与は好ましくは複数回に等分して行われる。

この新規な医薬は、例えば、約10~約80%、好ましくは約20%~約60%の活性成分を含有する。経腸投与用及び非経口投与用のこの発明の医薬は、例えば単位投与形のもの、例えば糖衣丸剤、錠剤、カプセル又は坐薬、そしてさらにアンブルである。これらは、それ自体既知の方法で、例えば常用の混合、造粒、配合、溶剤又は凍結乾燥法により調整される。例えば、経口投与のための医薬は、活性成分を固体キャリアーと混合し、得られた混合物を所望により造粒し、所望により又は必要であれば適当な助剤を添加した後錠剤又は糖衣丸剤の芯に加工することにより得られる。

適当なキャリアーは、特に増量剤、例えば糖類、例えばラクトース、サッカロース、マンニトール又はソルビトール、セルロース調製物及び/又はリン酸カルシウム、例えば第三リン酸カルシウム又はリン酸水素カルシウム、及び結合剤、例えば

(38)

澱粉糊、例えばトウモロコシ、小豆、米、又はジャガイモの澱粉、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、及び／又はポリビニルピロリドン、及び／又は所望により、崩壊剤、例えば前記の澱粉、カルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸又はその塩、例えばアルギン酸ナトリウムである。助剤は特に流動調節及び滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸又はその塩、例えばステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、及び／又はエチレングリコールである。糖衣丸剤の芯には胃液に対して耐性の適当な被覆が与えられ、このためには特に、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール及び／又は酸化チタンを含有する濃厚糖液、適当な有機溶剤又は溶剤混合物中ラッカー溶液が使用され、あるいは胃液に対して耐性の被覆を調製するためには、適当なセルロース調製物、例えばアセチルセルロースフタレート又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの溶液が使用される。例えば識別のため、又は活

(39)

こともでき、適当な基剤は例えば液体トリグリセライド、ポリエチレングリコール又はパラフィン炭化水素である。

非経口投与のためには特に、水溶性形の、例えば水溶性塩形の活性成分の水溶液、あるいは活性成分の懸濁液、例えば適当な親油性溶剤又はビヒクル、例えば脂肪油、例えばゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチル又はトリグリセライドを用いる対応する油性注射懸濁液、あるいは増粘物質、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール及び／又はデキストラン、及び所望により安定剤を含有する水性注射懸濁液が適当である。

この発明はまた、式(1)の化合物及びその塩の、カルシウム代謝異常にもとづく疾患、例えばリウマチ型疾患、そして特に骨多孔症の治療のための使用にも関する。

0.01mg/kg体重より少ない投与量は、病的石灰化又は硬組織の変性に対して無視できる効果のみを有する。100mg/kg体重より多量において、長

(41)

性成分の異なる量のために錠剤、又は丸剤の被覆に着色剤又は顔料を加えることができる。

他の経口投与用医薬は、ゼラチンの乾燥充満カプセル、及びゼラチンと可塑剤、例えばグリセリン又はソルビトールのソフト密封カプセルである。乾燥充満カプセルは活性成分を顆粒の形で、例えば増量剤、例えばラクトース、結合剤、例えば澱粉、及び／又は滑剤、例えばタルク又はステアリン酸マグネシウム、並びに所望により安定剤との混合物として含有することができる。ソフトカプセルにおいては、活性成分は好ましくは適当な液体、例えば脂肪油、パラフィン油、又は液体ポリエチレングリコール中に溶解又は懸濁され、安定剤を添加することもできる。

適当な直腸投与剤は例えば活性成分と坐薬基剤との組み合わせから成る坐薬である。適当な坐薬基剤は例えば天然又は合成トリグリセライド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコール又は高級アルコールである。活性成分と基剤との組合せを含有するゼラチン直腸カプセルを使用する

(40)

期間使用した場合に毒性の副作用が起こる場合がある。式(1)の化合物及びその塩は、経口的に、そして高張液の形で皮下に、筋肉内に又は静脈内に投与することができる。好ましい日用量は、経口投与の場合約0.1～5mg/kgの範囲であり、皮下投与又は筋肉内投与の場合約0.1～1mg/kgの範囲であり、そして静脈内投与の場合約0.01～2mg/kgの範囲である。

しかしながら、使用される化合物の投与量は可変であり、そして特定の状態、例えば疾患の種類及び重症度、治療期間、及び特定の化合物に依存する。単位投与は例えば0.01～10mgを含有し、非経口投与、例えば静脈内投与のための単位投与は例えば0.01～0.1mg、好ましくは0.02～0.08mgを含有し、そして経口単位投与形は例えば0.2～2.5mg、好ましくは0.3～1.5mg/kg体重を含有する。経口投与のための好ましい個体投与量は10～100mgであり、そして静脈内投与のためには0.5～5mgであり、そして1日当たり4回まで投与することができる。制限された吸収のため、経口

(42)

投与の場合より高い投与量が必要である。長期治療の場合、所望の効果を維持しながら最初の高投与量を通常低投与量に移行することができる。

次に、例によりこの発明をさらに具体的に説明するが、これによりこの発明の範囲を限定するものではない。温度はてで示す。

例 1.

6.57 g (17mmol) の 1-(チアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸テトラエチルエステルを 70 ml の N 塩酸に溶解し、そして 6 時間連続加熱する。反応中、生成物が微細な白色沈殿物として分離する。室温に冷却した後濾過を行い、そして生成物を水性メタノールで洗浄する。4.33 g (理論収量の 93%) の 1-(チアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸を得る。融点 275℃ (分解)。

出発物質は例えば次の様にして製造することができる。

10 g (0.1mol) の 2-アミノチアゾール、20.0 ml (0.12mol) のオルト塩酸トリエチルエ

(43)

スルと 120℃ にて 6 時間加熱する。反応中、生成物が白色沈殿の形で分離する。室温に冷却した後、濾過を行い、そして生成物を水性メタノールで洗浄する。3.09 g (理論収量の 95%) の 1-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸を得る。融点 290℃ (分解)。

出発物質は次の様にして製造することができる。

3.0 g (20mmol) の 2-アミノ-ベンゾチアゾール、4.0 ml (24mmol) のオルト塩酸トリエチルエステル及び 5.3 ml (40mmol) の亜リン酸ジエチルから成る混合物を 120℃ ~ 125℃ にて 5 時間加熱する。反応の初期に分離する黄色沈殿が徐々に再溶解する。反応中、遊離するエタノールを留去する。放置している内に固化する粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/酢酸エチル/メタノール) により精製する。5.62 g (理論収量の 64%) の 1-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸テトラエチルエステルを得る。融点 165℃ ~ 167℃。

以下余白

(45)

テル及び 26.6 ml (0.2 mol) の亜リン酸ジエチルを 1 時間連続加熱する。遊離するエタノールを留去し、内部温度を徐々に約 150℃ に上昇せしめる。残渣をクロロホルムに溶解し、そしてシリカゲルで濾過する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/酢酸エチル) で精製する。4.37 g (理論収量の 11%) の 1-(チアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸テトラエチルエステルを得る。融点 103℃ ~ 104℃。

例 2.

例 1 に記載したのと同様にして、1-(オキサゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸 (融点 245℃ : 分解、及び 1-(ベンゾキサゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸 (融点 270℃ : 分解) を製造することができる。

例 3.

4.36 g (10mmol) の 1-(ベンゾチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸テトラエチルエステルを 40 ml の N 塩酸中で 110

(44)

例 4.

1.30 g (3.2 mmol) の 1-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)-1,1-ジホスホン酸テトラエチルエステルを 20 ml の 1 N 塩酸中で 100℃ にて 20 時間加熱する。冷却後、20 ml のメタノールを加える。引き続いて攪拌する間に生成物が白色微細結晶の形で分離する。次に、濾過物をメタノール及び石油エーテルで洗浄する。615 mg (理論収量の 67%) の 1-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸が得られる。融点 294℃ (分解)。

出発物質は例えば次の様にして製造することができる。

2.33 g (20mmol) の 2-アミノ-4-メチルチアゾール、4.0 ml (24mmol) のオルト塩酸トリエチルエステル及び 5.3 ml (40mmol) の亜リン酸ジエチルから成る混合物を 120℃ ~ 125℃ にて 4 時間加熱する。遊離するエタノールを留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/酢酸エチル/メタノール) により精製する。1.32 g

(46)

(理論収量の17%)の(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸テトラエチルエステルを粘稠油状物の形で得る。

例5.

1.97 g (4.9 mmol) の1-(5-メチルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸テトラエチルエステルを20 mlのN塩酸中で6時間還流加熱する。冷却しそして反応混合物を室温に放置した後、生成物が結晶化する。これを濾過し、そしてアセトン及び石油エーテルで洗浄する。0.64 g (理論収量の45%)の1-(5-メチルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸を得る。融点 208℃ (分解)。

出発物質は例えば次の様にして製造することができる。

1.14 g (10 mmol) の2-アミノ-5-メチルチアゾール、2.0 ml (12 mmol) のオルト塩酸トリエチルエステル及び2.65 ml (20 mmol) の亜リン酸ジ

(47)

でる。

2.93 g (16.6 mmol) の2-アミノ-5-フェニルチアゾール、3.3 ml (19.6 mmol) のオルト塩酸トリエチルエステル及び4.4 ml (33.5 mmol) の亜リン酸ジエチルをまず120℃にて2時間加熱し、そして次に130℃にて2時間加熱する。遊離するエタノールを反応の過程で留去する。冷却後固化する生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル/酢酸エチル/メタノール)により精製する。4.12 g (理論収量の54%)の1-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸テトラエチルエステルを得る。融点151℃~153℃。

例7.

2.5 g (5.96 mmol) の1-(1-ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸テトラエチルエステルを25 mlの1N塩酸中に溶解し、そして100℃~110℃にて26時間加熱する。反応中、生成物が微細白色沈澱として分離する。熱濾過し、そして水及び次にメタノ

(49)

エチルから成る混合物を120℃~125℃にて4.5時間加熱する。遊離するエタノールを留去する。残留をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/酢酸エチル/メタノール)により精製する。1.97 g (理論収量の49%)の1-(5-メチルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸テトラエチルエステルを粘稠油状物として得る。

例6.

4.02 g (8.7 mmol) の1-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸を30 mlのN塩酸中で18時間還流加熱する。室温に冷却した後、少量のメタノールを添加し、そして全体を濾過する。濾過物をメタノール中で1時間還流加熱し、熱濾過し、そして熱メタノール2回洗浄する。2.90 g (理論収量の95%)の1-(5-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸を得る。融点 290℃ (分解)。

出発物質は例えば次の様にして製造することができる。

(48)

で洗浄する。0.23 g (理論収量の13%)の1-(1-ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸を得る。融点 265℃ (分解)。

出発物質は例えば次の様にして製造することができる。

6.66 g (50 mmol) の2-アミノベンズイミダゾール、10.0 ml (60 mmol) のオルト塩酸トリエチルエステル及び13.3 ml (101 mmol) の亜リン酸ジエチルを一緒に混合し、そして次にもはやエタノールが留出しなくなるまで、125℃~130℃にて2時間攪拌する。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/メタノール=9:1)により精製する。2.89 g (理論収量の14%)の1-(1-ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸テトラエチルエステルを得る。融点 169℃~170℃。

例8.

7 gの三塩化リンを4.0 gの亜リン酸と混合し、そしてこの混合物を攪拌しながら60℃にて1時

(50)

間加熱する。これに6.12 g のN-(チアゾール-2-イル)ホルムアミドを加え、そして混合物を約60℃にてさらに6時間加熱する。次に、混合物を30 mlの水と共に攪拌し、吸引濾過し、次に水性メタノールで洗浄し、そして減圧乾燥する。2.0 gの1-(チアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸を得る。融点 275℃ (分解)。

例 9.

2.0 g (20.4 mmol) の結オルトリン酸を3.5 g (25.5 mmol) の三塩化リンと共に55℃~60℃にて1時間攪拌する。次に、これに4.08 g (20.0 mmol) のN-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ホルムアミドを加える。反応混合物を60℃にて約24時間置く。稀釈のため、これに10 mlの80%リン酸を加え、そして全体を室温にて一夜置く。次に、再び60℃~70℃に加熱し、さらに1.37 g (10 mmol) の三塩化リンをそれに加え、全体をさらに2時間60℃~70℃にて攪拌し、30 mlの水を加え、そして20 mlのアセトン

を加え、そして全体を60℃にて2時間攪拌して反応を完了する。反応混合物を室温に冷却し、そして微細な淡黄色の沈澱を濾取し、水/アセトン(3:2)で洗浄する。水/アセトン(1:1)と共に1回、及びメタノールと共に2回濾過せしめることにより残渣を精製する。180 mg (理論収量の2.6%)の1-(4-フェニルチアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸を得る。融点 298℃ (分解)。

出発物質は例えば次の様にして得ることができる。

13.22 g (75 mmol) の2-アミノ-4-フェニルチアゾールを4.0 mlの塩酸と共に110℃にて5時間加熱する。反応混合物を室温に冷却し、そして氷上に注加する。分離する白色沈澱を濾過し、そして氷水で洗浄する。生成物を石油エーテルで精製する。7.01 g (理論収量の45.8%)の4-(フェニルチアゾール-2-イルアミノ)ホルムアミドを得る。融点 161℃~164℃。

以下余白

(51)

(52)

例 10.

それ自体既知の方法で、例えば例1~7に記載した方法により、次の化合物を製造することができる。

1-(イミダゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸；

1-(イミダゾール-4-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸；

1-(1-メチルイミダゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸；

1-(テトラゾール-5-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸；

1-(オキサゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸；

1-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸；

1-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸(融点 260℃；分解)；及び

1-(3-フェニル-1,2,4-チアジアゾ

ール-5-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸(融点 198℃；分解)。

例 11.

50 mgずつの活性成分、例えば1-(チアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、例えばナトリウム塩を含有する錠剤を次の様にして製造することができる。

成分(錠剤1000個分)

活性成分	50.0 g
ラクトース	50.7 g
小麦澱粉	7.5 g
ポリエチレングリコール6000	5.0 g
タルク	5.0 g
ステアリン酸マグネシウム	1.8 g
脱塩水	適当量

製造方法

すべての固体成分をまず0.6 mm目の篩に通す。次に、活性成分、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム及び半量の澱粉を混合する。他の半分の澱粉を40 mlの水中に懸濁せしめ、そしてこの懸

(53)

(54)

ポリエチレングリコールの懸濁液

所望より水を加えて

濁液をYに加え、そして得られたペーストを前記粉状物に加えて造粒する。この顆粒を35℃にて一夜乾燥し、1.2mm目の篩に通し、そして両側が凸状となった直径約6mmの錠剤に圧縮する。

例12.

100mgずつの活性成分、例えば1-(チアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、例えばナトリウム塩を含有する錠剤を次の様にして製造することができる。

成分(錠剤1000個分)

活性成分	100.0g
ラクトース	100.0g
小麦澱粉	47.0g
ステアリン酸マグネシウム	3.0g

すべての活性成分をまず0.6mm目の篩に通す。次に、活性成分、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム及び半量の澱粉を混合する。他の粉の半分を40mlの水に懸濁し、そしてこの懸濁液を、100mlの水の中ポリエチレングリコールの沸騰溶液に加え、そしてこの混合物に所望により水を加え

所望より水を加えて

る。得られたペーストを前記粉状物に加え、そして造粒する。顆粒を35℃にして一夜乾燥し、1.2mm目の篩に通し、そして両側が凸状となった直径約6mmの錠剤に圧縮する。

例13.

例11および12に記載したのと同様にして、例1~10に記載した式(1)の他の化合物を100mg又は50mg含有する錠剤を製造することができる。これらの化合物は塩基との塩の形、例えばジナトリウム塩の形であることができる。

例14.

75mgずつの活性成分、例えば1-(チアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、例えばナトリウム塩を含有するかみぐだき(chewing)錠剤を、例えば次の様にして製造することができる。

以下余白

(55)

(56)

成分(錠剤1000個分)

活性成分	75.0g
マンニトール	230.0g
ラクトース	150.0g
タルク	21.0g
グリシン	12.5g
ステアリン酸	10.0g
サッカリン	1.5g
5%ゼラチン溶液	適当量

製造方法

すべての固体成分をまず0.25mm目の篩に通す。マンニトール及びラクトースを混合し、ゼラチン溶液を添加して造粒し、2mm目の篩に通し、50℃にて乾燥し、そして1.7mm目の篩に通す。活性成分、グリシン及びサッカリンを注意深く混合し、マンニトール、ラクトース顆粒、ステアリン酸及びタルクを加え、そして全体を十分に混合し、そして両側が凸であり、そして上側に破砕溝を有する直径約10mmの錠剤に圧縮する。

同様にして、例1~9に記載した式(1)の他

の化合物75mgを含有する錠剤を製造することができる。これらの化合物は塩基との塩、例えばジナトリウム塩の形でよい。

例15.

10mgずつの活性成分、例えば1-(チアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、例えばナトリウム塩を含有する錠剤を次の様にして製造することができる。

成分(錠剤1000個分)

活性成分	10.0g
ラクトース	328.5g
コーンスターチ	17.5g
ポリエチレングリコール 6000	5.0g
タルク	25.0g
ステアリン酸マグネシウム	4.0g
脱塩水	適当量

製造方法

固体成分をまず0.6mm目の篩に通す。次に、活性成分、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウム及び半量の澱粉を十分に混合する。他の

(57)

(58)

半分の澱粉を65mlの水に懸濁し、そしてこの懸濁液を、260mlの水の中ポリエチレングリコールの沸騰溶液に添加する。得られたペーストを粉状物に加え、そして全体を混合し、そして所望により水を加えて造粒した。顆粒を35℃にて一夜乾燥し、1.2mm目の篩に通し、そして両側が凸形であり、そして上側に破砕溝を有する直径約10mmの錠剤に圧縮する。

同様にして、例1～9の式(1)の他の化合物を10mgずつ含有する錠剤を製造することができる。これらの化合物は塩基との塩、例えばジナトリウム塩の形であってもよい。

例1.6.

100mgずつの活性成分、例えば1-(チアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、例えばナトリウム塩を含有するゼラチン乾燥充填カプセルを次のようにして製造することができる。

以下余白

成分(カプセル1000個分)

活性成分	350.0g
ミクロクリスタリンセルロース	30.0g
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0g
ステアリン酸マグネシウム	8.0g

製造方法

0.2mm目の篩を通してラウリル硫酸ナトリウムを活性成分(凍結乾燥したもの)に加え、そして2成分を10分間にわたり十分に混合する。次に、ミクロクリスタリンセルロースを0.9mm目の篩に通し、そして全体を10分間十分に混合する。最後に、0.8mm目の篩を通してステアリン酸マグネシウムを加え、さらに3分間混合した後、混合物を390mgずつサイズ0(長形)のゼラチン充填カプセルに導入する。

同様にして、例1～9の式(1)の他の化合物を100mgずつ含有するカプセルを製造することができる。これらの化合物は塩基との塩、例えばジナトリウム塩の形でもよい。

(59)

(60)

例1.7.

0.2%注射又は注入液を、活性成分として例えば1-(チアゾール-2-イルアミノ)メタン-1,1-ジホスホン酸又はその塩、例えばナトリウム塩を用いて、次の様にして製造することができる。

活性成分	5.0g
塩化ナトリウム	22.5g
リン酸緩衝剤/pH 7.4	300.0g
脱塩水	2500.0mlになる量

活性成分を1000mlの水に溶解し、そしてマイクロフィルターで濾過する。緩衝液を加え、全体を水により2500mlにする。単位投与形にするため、1.0ml又は2.5mlずつをガラスアンプルに導入する。各アンプルはそれぞれ2.0mg又は5.0mgの活性成分を含有する。

以下余白

(61)

第1頁の続き

⑤Int.Cl.

A 61 K 31/675
C 07 F 9/65

識別記号

A D U

庁内整理番号

R-6917-4H
L-6917-4H
E-6917-4H
Z-6917-4H

FILE 'CA' ENTERED AT 16:42:32 ON 06 NOV 96
USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR CUSTOMER AGREEMENT
COPYRIGHT (C) 1996 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS)

FILE COVERS 1967 - 5 Nov 1996 (961105/ED) VOL 125 ISS 20

To help control your online searching costs, consider using the
HCA File when using the FSEARCH command or when conducting
SmartSELECT searches with large numbers of terms.

Thesauri are now available for the WIPO International Patent
Classifications (IPC) editions 1-6 in the /IC1, /IC2, /IC3, /IC4,
/IC5, and /IC (/IC6) fields, respectively. The thesauri in the
/IC5 and /IC fields also include the corresponding catchword terms
from the IPC subject headings and subheadings.

=> s 149589-38-8

L1 1 149589-38-8

=> d 11

L1 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 1996 ACS
AN 119:117544 CA
TI Preparation and osteoporosis activity of guanidiny l alkyl
1,1-bis(phosphonic acid) derivatives
IN Lang, Hans Jochen; Naumann, Christoph; Carniato, Denis; Moura, Anne
Marie; Satoh, Ryochi; Katoh, Masakazu
PA Hoechst A.-G., Germany
SO Eur. Pat. Appl., 30 pp.
CODEN: EPXADW
PI EP-546548 A1 930616
DS R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IT, LI, NL, SE
AI 92EP-0121077 921210
PRAI 91DE-4140908 911212
92DE-4211976 920409
DT Patent
LA German
OS MARPAT 119:117544

=> s 118054-30-1

L2 1 118054-30-1

=> d 12

L2 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 1996 ACS
AN 110:173467 CA
TI Preparation of (aminomethylene)diphosphonic acids and salts, and
pharmaceutical compositions containing them
PA Ciba-Geigy A.-G., Switz.
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 17 pp.
CODEN: JKXXAF
PI JP63150290 A2 880622 Showa
AI 87JP-0292196 871120
PRAI 86CH-0004665 861121
DT Patent
LA Japanese
OS MARPAT 110:173467

=> s 158011-82-6

007558008 WPI Acc No: 88-181940/28

Related WPI Accession(s): 91-324545

XRAM Acc No: C68-085818

New 1-Azaheterocycloamino-methyl-1,1-diphosphonic acid derivs. -
regulators of calcium metabolism, for treating e.g. arthritis,
osteoporosis, etc.

Patent Assigned (CIBA) CIBA GEIGY AG

Author (Inventor): JAEGGI K A; WIDLER L

Number of Patents: 016

Number of Countries: 025

Patent Family:

CC Number	Kind	Date	Week
EP 274346	A	880713	8828 (Basic)
AU 8781452	A	880526	8829
NO 8704855	A	880620	8830
JP 63150290	A	880622	8831
DK 8706093	A	880522	8832
FI 8705095	A	880522	8835
ZA 8708656	A	880623	8840
HU T46329	T	881028	8847
PT 86166	A	881215	8907
DD 265900	A	890315	8933
EP 274346	B	910306	9110
DE 3768463	G	910411	9116
IL 84494	A	920818	9244
ES 2038693	IB	930801	9337
→ CA 1324383	C	931116	9401
DK 168869	B	940627	9428

Priority Data (CC No Date): CH 854665 (861121)

Applications (CC No Date): EP 87810665 (871116); JP 87292196 (871120); ZA
878656 (871119); IL 84494 (871116); EP 87810665 (871116); CA 552085 (
871118); DK 876093 (871120)

Language: German

EP and/or WO Cited Patents: EP 186405; JP 54135724

Designated States

(Regional): AT; BE; CH; DE; ES; FR; GB; GR; IT; LI; LU; NL; SE

Filing Details: ES2038693 Based on EP 274346; DK0168869 Previous Publ.
DK 8706093

Abstract (Basic): EP 274346 A

Heteroaryl-amino-methane -diphosphonic acid derivs. of formula (I),
and their salts are new, where R1=5 membered heteroaryl with 2-4C or
with 1-2N plus an O or S atom, opt. fused to a benzo or cyclohexeno
ring; R1 can be C substd. by lower alkyl, phenyl (opt. substd. by lower
alkyl, alkoxy and/or halo), lower alkoxy, OH, di(lower alkyl)amino,
lower alkylthio and/or halo, and/or N substd. by lower alkyl or phenyl
(lower alkyl (opt. substd. by lower alkyl, lower alkoxy and/or halo);
R2=H or lower alkyl.

USE/ADVANTAGE - (I) are useful in human or veterinary medicine,
as regulators of calcium metabolism. They can be used to treat e.g.
inflammatory and degenerative diseases of the joints; osteoporosis;
periodontitis; hyperparathyroidism; Ca deposition in the blood vessels
and on prostheses; tumour-associated osteolytic processes, etc. For a
75 kg subject, the usual daily dose is 30-300 mg orally or 1-10 mg
intravenously. IDwg.0/0

Abstract (EP): 9110 EP 274346

Heteroarylaminomethanediphosphonic acids of the formula
R1R2N-CH(P(O3H)2)2 (I) in which R1 represents an imidazolyl,
benzimidazolyl, 2H-1,2,3- or 4H-1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl,
benzoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, or thiadiazolyl
radical that is C-unsubstituted or C-mono or C-di-substituted by lower
alkyl; by lower alkoxy; by phenyl that is unsubstituted or is mono- or
di-substituted by lower alkyl, lower alkoxy and/or by halogen; by
hydroxy; by di-lower alkylamino; by lower alkylthio and/or by halogen;
and/or that is unsubstituted at a substitutable N-atom which may opt be
present or pref N-mono-substituted by lower alkyl or by phenyl-lower
alkyl that is unsubstituted or is mono- or di-substituted by lower
alkyl, lower alkoxy and/or by halogen; and R2 represents hydrogen or

lower alkyl; lower radicals being intended to mean those having up to
and including 7 carbon atoms, and their salts. @ (24pp)@

Derwent Class: B03; C01; D21; B05;

Int Pat Class: A61K-031/41; A61K-031/67; A61K-031/675; C07F-009/547;

C07F-009/65; C07F-009/6506; C07F-009/6518; C07F-009/6524; C07F-009/653;

C07F-009/6538; C07F-009/6541; C07F-009/6561

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.